

OCTROOIRAAD



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag Nr. 7308017

Int. Cl. A 61 k 27/00.

NETHERLANDS
GROUP - 12.4
CLASS - 42.4
RECORDED

Indieningsdatum: 8 juni 1973,
15 uur 59 min.

Datum van terinzagelegging: 11 december 1973.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werd ingediend.

7.9	B3-G, B4-C3, B5-B1E, B5-B1F, B5-B1G, B12-G1. 6	COOH COOH	PO ₃ H ₂
80068U-BC.	B5-C1.	X-C-C-Y	H ₂ O ₃ P-CH ₂ -CO-PO ₃ H ₂
US-260939. (+17-05-73/US-361354). U52.	PROC.08-06-72.	PO ₃ H ₂ PO ₃ H ₂	(IX)
Procter and Gamble Co.	*NL-7308017-Q.		H ₂ C=C-PO ₃ H ₂
..A61k-27/00 (11-12-73)..			(X)
INHIBITING CALCIUM PHOSPHATE MOBILISN - with			
agents. contg org phosphonic acids and vitamins..			
Pharmaceutical or veterinary prepn. comprising (a) an			
effective amt. of one or more cpds. of formulae (I)-(X):			
R-[CH-] _n R	R ₁ -C-PO ₃ H ₂	(CH ₂) _o CH-C-PO ₃ H ₂	
PO ₃ H ₂ (I)	PO ₃ H ₂ (II)	PO ₃ H ₂	
N [C(R ₃) ₂ PO ₃ H ₂] ₃	(CF ₂) _p C-PO ₃ H ₂	C-PO ₃ H ₂	
(IV)		(V)	
HO-PO-O-PO-OH		COOH COOH	
Me-C-O-C-Me		HC=C-C-PO ₃ H ₂	
HO-PO-OH HO-PO-OH		(VII)	
(VI)			

(where each R is H or CH₂OH; n = 3-10; R₁ is H, 1-20C alkyl, 2-20C alkenyl, aryl, phenethyl, benzyl, halogen, OH, NH₂, substd. amino, CH₂COOH, CH₂PO₃H₂, CH(OH)PO₃H₂ or [CH₂C(PO₃H₂)₂]_mH (m = 1-15); R₂ is H, lower alkyl, NH₂, benzyl, halogen, OH, CH₂COOH, CH₂PO₃H₂ or CH₂CH₂PO₃H₂; o = 3-9; each R₃ is H or lower alkyl; p = 2-4; X and Y are each H or OH) and/or their salts, and (b) 100-50,000 IU of one or more antirachitic vitamin D-type cpds.

USES
Inhibition of anomalous Ca phosphate mobilisation, e.g. in osteoporosis and Paget's disease (osteitis deformans).

DETAILS
Component (a) is pref. 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, dichloromethanediphosphonic acid, tris(phosphonomethyl)amine, cyclohexylhydroxymethanediphosphonic acid, 3,3,4,4,5,5-hexafluoro-1,2-diphosphonocyclopent-1-ene, cpd (VI), cpd. (VII) or 1,2-dicarboxyethane-1,2-diphosphonic acid, or their salts. Component (b) can be vitamin D₂, Contd 80068U

5 verbindingsen als nader zal worden gedefinieerd in combinatie met vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingsen.

De nieuwe preparaten van de uitvinding vertonen therapeutische en profylactische werking bij aandoeningen, die betrekking hebben op het calciumfosfaatmetabolisme.

10 Een aantal pathologische aandoeningen, die warmbloedige dieren kunnen vertonen, wordt gekenmerkt door een anormale mobilisatie van calcium en fosfaat, hetgeen leidt tot algemeen of specifiek beenverlies en/of overmatig hoge calcium- en fosfaatpiegels in de lichaamsvloeistoffen. Tot deze aandoeningen behoort osteoprose, een ziekteproces, waarbij

7308017

215

OCTROOIRAAD

n89008

EXAMPLE
 Capsules were prepd. contg. (per capsule): 350.00 mg. vitamin D₃ (pred.), dihydroxycholesterol, 25-hydroxycholesterol, 25-hydroxycholecalciferol, 1,25-dihydroxycholecalciferol, 5,6-trans-cholecalciferol, 5,6-trans-cholecalciferol, 24-nor-cholecalciferol, 24-nor-cholecalciferol, 21,25-dihydroxycholecalciferol, 24,25-dihydroxycholecalciferol, 25,26-dihydroxycholecalciferol and/or 1 α -hydroxycholecalciferol (pred.).
 Capsules were prepd. contg. (per capsule): 350.00 mg. vitamin D₃ (pred.), dihydroxycholesterol, 25-hydroxycholesterol, 25-hydroxycholecalciferol, 1,25-dihydroxycholecalciferol, 5,6-trans-cholecalciferol, 5,6-trans-cholecalciferol, 24-nor-cholecalciferol, 24-nor-cholecalciferol, 21,25-dihydroxycholecalciferol, 24,25-dihydroxycholecalciferol, 25,26-dihydroxycholecalciferol and/or 1 α -hydroxycholecalciferol (pred.).
 When taken orally twice a day, these capsules were found to reduce bone decalcification in a patient suffering from osteoporosis.

Aanvrager: The Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio, Ver.St.v.Amerika

Gemachtigde: Octrooibureau Vriesendorp & Gaade (Ir. C. M. R. Davidson c.s.)
 Dr. Kuiperstraat 6, 's-Gravenhage.

Ingeroepen recht van voorrang: 8 juni 1972 Ver.St.v.Amerika 260.939
 17 mei 1973 " 361.354

Korte aanduiding: Werkwijze voor het bereiden van een preparaat ter inhibitie van de mobilisatie van calciumfosfaat in dierlijk weefsel.

De uitvinding heeft betrekking op preparaten ter inhibitie van de anormale mobilisatie van calciumfosfaat in dierlijk weefsel, welke preparaten een doeltreffende hoeveelheid bevatten van bepaalde fosfonzuurverbindingen als nader zal worden gedefinieerd in combinatie met vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingen.

De nieuwe preparaten van de uitvinding vertonen therapeutische en profylactische werking bij aandoeningen, die betrekking hebben op het calciumfosfaatmetabolisme.

Een aantal pathologische aandoeningen, die warmbloedige dieren kunnen vertonen, wordt gekenmerkt door een anormale mobilisatie van calcium en fosfaat, hetgeen leidt tot algemeen of specifiek beenverlies en/of overmatig hoge calcium- en fosfaatspiegels in de lichaamsvloeistoffen. Tot deze aandoeningen behoort osteoprose, een ziekteproces, waarbij

7308017

216

hard beenderweefsel onevenredig ten opzichte van nieuw hard weefsel verloren gaat. Osteoporose kan worden onderverdeeld in post menopausale, seniele, door geneesmiddelen opgewekte (bijvoorbeeld door adrenocorticoïde, als kan optreden bij steïdetherapie), door ziekte opgewekt (bijvoorbeeld door arthritis en tumor) osteoporose, enz., maar de verschijnselen zijn in wezen hetzelfde.

Een andere aandoening, waarbij anomale mobilisatie van calcium en fosfaat optreedt, is de ziekte van Paget (osteitis deformans). Bij deze ziekte wordt er normaal been opgelost en vervangen door zacht, slecht gemineraliseerd weefsel, zodat het bot vervormd wordt onder de druk van het gewicht, in het bijzonder in tibia en femur.

Tot dusver kon men aandoeningen, waarbij anomale mobilisatie van calciumfosfaat optrad medisch niet voldoende behandelen, hoewel men dieetcontrole, fluoriden, oestrogenen en het hormoon calcitonine (thyrocalcitonine) voor het bestrijden van deze aandoeningen gesuggereerd of beproefd. Pas kortgeleden heeft men ontdekt, dat bepaalde fosfonzuurverbindingen als nader zullen worden gedefinieerd doeltreffend kunnen worden gebruikt voor de behandeling van dergelijke ziekten. Hiertoe kan bijvoorbeeld worden gewezen op de Amerikaanse octrooischriften 3.683.080, 3.678.164, 3.662.066, 3.553.314, 3.553.315, 3.584.124, 3.584.125 en 3.641.246.

Hoewel dergelijke bekende preparaten een doeltreffende bijdrage leveren voor de bestrijding van osteoporose, kunnen grote doses van dergelijke preparaten bepaalde nadelige fysiologische reacties veroorzaken. Zo kunnen bijvoorbeeld grote doses van verbindingen als dinatriumethaan-1-hydroxy-1,1-difosfaat aanleiding geven tot mineralisatie-defecten, dat wil zeggen mineralisatie gebrek in rijp been (vergroete osteoidenaden) of inhibitie van de mineralisatie van het groeikraakbeen en/of inhibitie van primaire spongiosaresorptie in het epifysele beendergebied bij snel groeiende dieren.

Er werd nu gevonden, dat men de therapeutische doeltreffendheid van de fosfonzuurverbindingen in zodanige mate kan verbeteren, dat men lagere doseringen kan gebruiken onder vermindering van nadelige reacties, door gelijktijdige toediening van vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingen (dat wil zeggen vitamine D en vitamine D leverende verbindingen,

analogen en metabolieten). Aldus bereidt men volgens de uitvinding preparaten, bijvoorbeeld in de vorm van doseringseenheden, die actieve fosfonzuurverbindingen bevatten in combinatie met vitamine D-achtige, rachitis tegengaande verbindingen.

In de preparaten van de uitvinding, die geschikt zek zijn voor systemische toediening aan een dier neemt men (1) een doeltreffende, maar niet toxische hoeveelheid op van een of meer fosfonzuren met de formule 1, waarin elke R waterstof of CH_2OH voorstelt en n een geheel getal van 3 tot 10 is, met de formule 2, waarin R_1 waterstof, alkyl met 1 tot ongeveer 20 koolstofatomen, alkenyl met 2 tot ongeveer 20 koolstofatomen, aryl (bijvoorbeeld fenyl of naftyl), fenylethenyl, benzyl, halogeen (bijvoorbeeld chloor, broom of fluor), hydroxyl, amino, gesubstitueerde amino (bijvoorbeeld dimethylamino, diethylamino, N-hydroxy N-ethylamino of acetylamino), $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$, of $-\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2-\text{H}$ waarin n 1 tot 15 is, voorstelt, R_2 waterstof, lagere alkyl (bijvoorbeeld methyl, ethyl, propyl of butyl) amino, benzyl, halogeen (bijvoorbeeld chloor, broom of fluor), hydroxyl, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, of $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$; voorstelt, met de formule 3, waarin n een geheel getal van 3 tot 9 is, met de formule 4, waarin elke R_3 waterstof of lagere alkyl (bijvoorbeeld methyl, ethyl, propyl of butyl) voorstelt, met de formule 5, waarin n een geheel getal van 2 tot 4 is, met de formule 6, met de formule 7, met de formule 8, waarin X en Y elk waterstof of hydroxyl voorstellen, met de formule 9 en/of met de formule 10 en/of een of meer farmaceutisch aanvaardbare zouten van een der bovengenoemde zuren, bijvoorbeeld alkali (natrium- of kalium), aardalkali- (calcium of magnesium), niet toxische zware metaal- (stanno en indium) en ammonium- en met substituenten met laag molecuulgewicht gesubstitueerde ammonium- (mono-, di- en triethanolamine) zouten en verder (2) ongeveer 100 I.E. tot ongeveer 50.000 I.E. van een of meer vitamine D achtige rachites tegengaande verbindingen op.

Geschikte polyfosfonzuren met genoemde formule 1 zijn propaan-1,2,3-trifosfonzuur, butaan-1,2,3,4-tetrafosfonzuur, hexaan-1,2,3,4,5,6-hexafosfonzuur, hexaan-1-hydroxy-2,3,4,5,6-pentafosfonzuur, hexaan-1,6-dihydroxy-2,3,4,5-tetrafosfonzuur, pentaan-1,2,3,4,5-pentafosfonzuur, heptaan-1,2,3,4,5,6,7-heptafosfonzuur, octaan-1,2,3,4,5,6,7,8-octafosfonzuur, nonaan-1,2,3,4,5,6,7,8,9-nonafosfonzuur en decaan-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-

4
decafosfonzuur en de farmaceutisch aanvaardbare zouten van deze zuren, bijvoorbeeld de natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanolammonium en monoethanolammoniumzouten.

5 Men kan propaan-1,2,3-trifosfonzuur bereiden door reactie van een propargylverbinding met een dialkylhydrofosforig-zuurester in aanwezigheid van een alkalimetaal of zijn anhydride, gevolgd door hydrolyse van het reactieprodukt tot de zure vorm. Het vrije zuur kan in elke gewenste zoutvorm worden omgezet door verdere reactie met een geschikte base.

10 Butaan-1,2,3,4-tetrafosfonzuur kan worden bereid door reactie van een butynverbinding met een dialkylhydrofosforig zuurester in aanwezigheid van een alkalimetaal of zijn anhydride, gevolgd door hydrolyse van het reactieprodukt tot de zure vorm. Het vrije zuur kan in elke gewenste zoutvorm worden omgezet door verdere reactie met een geschikte base.

15 De hogere alifatische vicinale polyfosfonzuren en zouten kunnen worden bereid volgens de in het Amerikaanse octrooischrift 3.584.035 beschreven werkwijze.

Geschikte polyfosfonzuren, die onder bovengenoemde formule 2 vallen, zijn bijvoorbeeld ethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur; methaandifosfonzuur; methaanhydroxydifosfonzuur; ethaan-1,1,2-trifosfonzuur; propaan-1,1,3,3-tetrafosfonzuur; ethaan-2-fenyl-1,1-difosfonzuur; ethaan-2-naftyl-1,1-difosfonzuur; methaanfenyldifosfonzuur; ethaan-1-amino-1,1-difosfonzuur; methaandichloordifosfonzuur; nonaan-5,5,-difosfonzuur; n-pentaaan-1,1-difosfonzuur; methaandifluordifosfonzuur; methaandibroomdifosfonzuur; propaan-2,2,-difosfonzuur; ethaan-2-carboxy-1,1-difosfonzuur; propaan-1-hydroxy-1,1,3-trifosfonzuur; ethaan-2-hydroxy-1,1,2-trifosfonzuur; ethaan-1-hydroxy-1,1,2-trifosfonzuur; propaan-1,3-difenyl-2,2-difosfonzuur; nonaan-1,1-difosfonzuur; hexadecaan-1,1-difosfonzuur; pent-4-een-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur; octadec-9-een-1-hydroxy-1,1,difosfonzuur; 3-fenyl-1,1-difosfon. prop-2-een; octaan-1,1-difosfonzuur; dodecaan-1,1-difosfonzuur; fenylaminomethaandifosfonzuur; naftylaminomethaandifosfonzuur; N,N-dimethylaminomethaandifosfonzuur; N-(2-dihydroxyethyl)-aminomethaandifosfonzuur; N-acetylaminomethaandifosfonzuur; aminomethaandifosfonzuur; en dihydroxymethaandifosfonzuur en de farmaceutisch aanvaardbare zouten van deze zuren, bijvoorbeeld de natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, stanno-, indium-, ammonium-, triethanolammonium-,

35

diethanolammonium- en monoethanolammoniumzouten.

Men kan ook mengsels van een of meer der fosfonzuren en/of zouten gebruiken.

Ethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur, een verbinding, die bijzonder de voorkeur verdient, bezit de molecuulformule $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})(\text{PO}_3\text{H}_2)_2$. (Volgens de op radicalen betrokken nomenclatuur zou men dit zuur ook 1-hydroxyethyleendifosfonzuur kunnen noemen).

Hoewel men elk farmaceutisch aanvaardbaar zout van ethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur volgens de uitvinding kan gebruiken, verdient het dinatriumdihydrozout de voorkeur. De andere natrium-, kalium-, ammonium- en mono-, di- en triethanolammoniumzouten en mengsels daarvan zijn ook geschikt, mits men voorzichtigheid betracht bij de vaststelling van de totale hoeveelheden kationen, die de patiënt inneemt. Men kan deze verbindingen op elke geschikte wijze bereiden, maar bij voorkeur past men de bereidingswijze toe van het Amerikaanse octrooischrift 3.400.149.

Methaanhidroxydifosfonzuur en hiermede verwante, te gebruiken verbindingen kunnen bijvoorbeeld worden bereid door reactie van fosgeen met een alkalidialkylfosfiet. Een volledige beschrijving van deze verbindingen en een werkwijze ter bereiding van deze verbindingen kan men vinden in het Amerikaanse octrooischrift 3.422.137.

Methaandihydroxydifosfonzuur en geschikte zouten daarvan en een werkwijze voor het bereiden van deze stoffen worden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.497.313.

Methaandifosfonzuur en verwante verbindingen, die men kan gebruiken, worden in detail beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.213.030. Een voorkeurswerkwijze voor het bereiden van deze verbindingen wordt gegeven in het Amerikaanse octrooischrift 3.251.907.

Ethaan-1,1,2-trifosfonzuur en verwante verbindingen, die men in de preparaten van de uitvinding kan opnemen, alsmede een werkwijze voor het bereiden van deze stoffen, worden volledig beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.551.339.

Propaan-1,1,3,3-tetrafosfonzuur en verwante verbindingen en een werkwijze voor het bereiden van deze stoffen worden volledig beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.400.176. De hogere met methyleen onderbroken methyleendifosfonaatpolymeren kunnen worden bereid door polymerisatie

van etheen-1,1-difosfonzuur.

Pentaaan-2,2-difosfonzuur en verwante verbindingen kunnen worden bereid volgens de werkwijze, beschreven door J.Amer.Chem.Soc. 75, 1500 (1953).

5 Geschikte fosfonzuren met genoemde formule 3 zijn bijvoorbeeld:

methaancyclobutylhydroxydifosfonzuur
methaancyclopentylhydroxydifosfonzuur
methaancyclohexylhydroxydifosfonzuur
10 methaancycloheptylhydroxydifosfonzuur
methaancyclooctylhydroxydifosfonzuur
methaancyclononylhydroxydifosfonzuur
methaancyclodecylhydroxydifosfonzuur

15 elk natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, stanno-, indium-, ammonium-, monoethanolammonium-, diethanolammonium- en triethanolammoniumzout van bovengenoemde methaancycloalkylhydroxydifosfonzuren, alsmede elk ander farmaceutisch aanvaardbaar zout van deze zuren kan binnen het kader van de uitvinding worden gebruikt.

20 De fosfonzuren met de formule 3 kunnen worden bereid volgens de werkwijzen, beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.584.125.

De fosfonzuren met de formule 4, die binnen het kader van de uitvinding de voorkeur verdienen, zijn tris(fosfonomethyl)amine, tris(1-fosfonoethyl)amine, tris(2-fosfono-2-propyl)amine en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten. Tris(fosfonomethyl)amine verdient in het bijzonder
25 de voorkeur. Voorbeelden van dergelijke verbindingen, die men ook kan gebruiken zijn:

- (a) bis(fosfonomethyl)-1-fosfonoethylamine;
- (b) bis(fosfonomethyl)-2-fosfono-2-propylamine;
- (c) bis(1-fosfonoethyl)fosfonomethylamine;
- 30 (d) bis(2-fosfono-2-propyl)fosfonomethylamine;
- (e) tris(1-fosfono-1-pentyl)amine;
- (f) bis(fosfonomethyl)2-fosfono-2-hexylamine; en
- (g) de farmaceutisch aanvaardbare zouten van zuren(a) tot en met (f), bijvoorbeeld natrium-, kalium-, calcium-,
35 magnesium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanol-

ammonium- en monoethanolammoniumzouten.

Men kan volgens de uitvinding ook mengsels van allerlei genoemde tris(fosfonoalkyl)aminen en/of zouten gebruiken.

Men kan de tris(fosfonoalkyl)aminen bijvoorbeeld bereiden door eerst de overeenkomstige ester te bereiden volgens de algemene reactie weergegeven in reactieschema A waarin R alkyl en R_1 en R_2 waterstof of lagere alkyl voorstellen.

Men kan de vrije zuren bereiden door hydrolyse van de ester onder gebruikmaking van sterke anorganische zuren als zoutzuur. De zouten worden natuurlijk bereid door neutralisatie van het zuur met de base van het gewenste kation. De bereiding van tris(fosfonoalkyl)aminen wordt volledig beschreven door Irani, et al., in het Canadese octrooischrift 753.207.

Tot de fosfonzuren met de formule 5 behoren:

- (1) 3,3,4,4,5,5-hexafluor-1,2-difosfonocyclopent-1-een;
- (2) 3,3,4,4-tetrafluor-1,2-difosfonocyclobut-1-een; en
- (3) 3,3,4,4,5,5,6,6-octafluor-1,2-difosfonocyclohex-1-een.

Men kan de perfluordifosfonocycloalkenen bijvoorbeeld bereiden door reactie van trialkylfosfieten met 1,2-dichloorperfluorcycloalk-1-enen volgens de werkwijzen, die volledig worden beschreven door Frank in J.Org.Chem., 31, afl. 5, blz. 1521.

Het fosfonzuur met de formule 6 wordt hier aangeduid als cyclisch tetrafosfonzuur. Deze verbinding en haar farmaceutisch aanvaardbare zouten kunnen op elke geschikte wijze worden bereid, maar bij voorkeur geschiedt de bereiding volgens het Amerikaanse octrooischrift 3.387.024.

Geschikte fosfonaten, die onder genoemde formule 7 vallen, zijn etheen-1,2-dicarboxy-1-fosfonzuur met inbegrip van zijn farmaceutisch aanvaardbare zouten, bijvoorbeeld de natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, indium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanolammonium- en monoethanolammoniumzouten. Hoewel genoemde formule 7 de cis-isomeren vertegenwoordigt kan men ook de trans-isomeren gebruiken. Wanneer in het vervolg wordt gesproken over ethaan-1,2-dicarboxy-1-fosfonzuur of zijn zouten gaat het zowel om de cis- als de trans-isomeren en mengsels daarvan, tenzij anders staat aangegeven,

Etheen-1,2-dicarboxy-1-fosfonzuur en zijn geschikte derivaten

222

kunnen worden bereid door reactie van een ester van ethyndicarbonzuur en dialkylfosfiet, gevolgd door hydrolyse en verzeping. Deze werkwijze wordt uitgebreider beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.584.124.

Geschikte carboxyfosfonzuren met de formule 8 zijn ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur, ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-dihydroxy-1,2-difosfonzuur en ethaan-1,2-dicarboxy-1-hydroxy-1,2-difosfonzuur met inbegrip van hun farmaceutisch aanvaardbare zouten, bijvoorbeeld de natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, ammonium-, triethanolammonium-, diethanolammonium- en monoethanolammoniumzouten.

Ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur, dat de voorkeur verdient, bezit de molecuulformule $\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_3\text{H}_2)\text{CH}(\text{COOH})(\text{PO}_3\text{H}_2)$. Men verkrijgt de gemakkelijkst kristalliseerbare zouten van dit zuur als men 3, 4 of 5 van de zure waterstofatomen door natrium vervangt.

Hoewel men elk farmaceutisch aanvaardbaar zout van ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur kan gebruiken, verdienen het tetranatriumdihydrozout het trinatriumdihydrozout, het dinatriumtetrahydrozout, het mononatriumpentahydrozout en mengsels daarvan de voorkeur. De andere natrium-, kalium-, ammonium- en mono-di- en triethanolammoniumzouten en mengsels daarvan zijn ook geschikt, mits men ten aanzien van de totale hoeveelheid kationspecies, die de patiënt innemt, de benodigde voorzichtigheid betracht.

Ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur en geschikte zouten daarvan kunnen op elke passende wijze worden bereid. Zo kan men bijvoorbeeld de reactie, beschreven door Pudovik in "Soviet Research on Organo-Phosphorus Compounds", 1949-1956, deel III, 547-585c gebruiken voor het bereiden van de ester van ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-disfoafonzuur, die men op zijn beurt door gewone hydrolyse reacties kan omzetten in de vrije zuurvorm. Neutralisatie met alkali verbindingen als natriumhydroxyde, kaliumhydroxyde, carbonaten, enz. kan worden toegepast ter bereiding van een gewenst zout van het zuur. Een gedetailleerdere beschrijving van de bereiding van deze verbindingen wordt gegeven in het Amerikaanse octrooischrift 3.562.166.

Ethaan-1,2-carboxy-1,2-dihydroxy-1,2-difosfonzuur en verwante verbindingen kunnen worden bereid door reactie van een ester van ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur en een alkalihypohalogeniet gevolgd

door hydrolyse en verzeping. Deze werkwijze wordt uitgebreid beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.579.570.

Fosfonzuren met de formule 9 kunnen worden bereid door een omleggingsreactie van een 2-halogeeneethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur met ongeveer drie equivalenten natriumhydroxyde als beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.641.126.

Het fosfonzuur met de formule 10, etheen-1,1-difosfonzuur, kan worden bereid volgens de werkwijze van het Duitse Auslegeschrift 2.026.078.

Men kan binnen het kader van de uitvinding ook mengsels van allerlei bovengenoemde zuren en/of hun zouten gebruiken.

De vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingen, die men volgens de uitvinding kan gebruiken, zijn geactiveerde ergosterol (vitamine D₂ of calciferol) en geactiveerde 7-dehydrocholesterol (vitamine D₃). Deze stoffen zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen worden bereid uit de stoffen waarvan ze afstammen (respectievelijk ergosterol en 7-dehydrocholesterol) door energie uit te oefenen op het molecule. De energie kan worden geleverd door ultraviolet licht, snelle elektronen, enz.. Deze stoffen, waarvan ze afstammen zijn eigenlijk zelf vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingen die na toediening in vivo door zonlicht vervolgens kunnen worden omgezet in D-vitaminen. Hoewel men in het onderhavige geval zowel vitamine D₂ als D₃ kan gebruiken, verdient vitamine D₃ de voorkeur. Deze verbindingen en hun eigenschappen worden in detail beschreven door H.R. Rosenberg, Chemistry and Physiology of the Vitamins, blz. 341-432 (1945).

In vivo wordt vitamine D (dat wil zeggen vitaminen D₂ en D₃) gemetaboliseerd en een aantal metaboliëten worden geacht de basis te zijn voor de rachitis tegengaande werking van vitamine D. De metaboliëten kunnen natuurlijk ook volgens de uitvinding worden gebruikt. Er bestaan ook analogen van vitamine D, welke men eveneens volgens de uitvinding kan gebruiken. De vitamine D-achtige rachitis tegengaande metaboliëten en analogen van vitamine D zijn onder meer de volgende in onderstaande tabel A samengebrachte verbindingen, waarbij tevens is opgegeven hoe men deze verbindingen kan bereiden of winnen of in de handel kan verkrijgen, terwijl tenslotte hun werking is opgegeven in internationale eenheden (I.E.).

Wanneer de aanduiding van de werking tevens is voorzien van een sterretje betreft het een schatting.

T a b e l A		
Naam	Herkomst	Werking
5 Vitamine D ₂	Alom verkrijgbaar	40
Vitamine D ₃	" "	40
Dihydroxytachysterol ₂	Philips-Duphar (Nederland)	0,09
Dihydrotachysterol ₃	Philips-Duphar (Nederland)	0,16
25-hydroxydihydrotachysterol ₃	Amerikaans octrooischrift 3.607.888	0,80
10 25-hydroxyergocalciferol	" " 3.585.221	60
25-hydroxycholecalciferol	Philips-Duphar (Nederland)	60
1 α ,25-dihydroxycholecalciferol	Amerikaans octrooischrift 3.697.559	20*
15 5,6-trans-cholecalciferol	Biochemistry, 11, no. 14, blz. 2715-19	20*
24-nor-25-hydroxycholecalciferol	Biochemistry, 11, no. 14, blz. 2715-19	60*
24-nor-5,6-trans-25-hydroxycholecalciferol	Biochemistry, 11, no. 14, blz. 2715-19	20-60*
20 21,25-dihydroxycholecalciferol	Biochemistry, 2, no. 14, blz. 2917-22	10 - oraal 20 - i.v.
25,26-dihydroxycholecalciferol	Biochemistry, 2, no. 24, blz. 4776-80	<4
25 24,25-dihydroxycholecalciferol	Amerikaans octrooischrift 3.715.374	<10 - oraal 20 - i.v.
1 α -hydroxycholecalciferol	Science, Vol. 180, no. 4082, blz. 190-91	20*

30 De internationale eenheid is gedefinieerd in termen van de geproduceerde biologische werking, als duidelijker wordt beschreven in U.S. Pharmacopiea, 15th revision, Mack Publishing Co. (1955). Strikt genomen is de internationale eenheid slechts een volledig aanvaarde eenheid voor vitamine D zelf. De werking van vitamine D-achtige rachitis tegen-

35 gaande verbindingen wordt echter in de techniek vaak aangeduid in termen van de internationale eenheid en aangezien deze maat van biologische werking de meest nauwkeurige benadering is van de werking van vitamine D-achtige verbindingen ten gebruike van de uitvinding worden hier ook inter-

5 nationale eenheden gebezigd. De hoeveelheid vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingen, die men volgens de uitvinding gebruikt, moet voldoende zijn voor het verschaffen van ongeveer 100 tot ongeveer 50.000 internationale eenheden per dag. De rachitis tegengaande verbindingen, die men bijvoorkeur volgens de uitvinding gebruikt zijn vitamine D₃ en 1 - hydroxycholecalciferol, die goed voor orale toediening geschikt zijn.

De vereiste dosering aan fosfonzuurverbinding varieert met de bepaalde aandoening, die wordt behandeld, de ernst van de aandoening en de duur van de behandeling, maar enkelvoudige doses kunnen variëren van 10 0,01-500 mg per kg lichaamsgewicht, bij voorkeur van 0,1-50 mg per kg bij tot 4 doses per dag. De hoogste doses uit dit gebied zijn natuurlijk vereist bij orale toediening, vanwege de beperkte absorptie. Herhaalde doses van meer dan ongeveer 400 mg per kg kunnen toxische symptomen veroorzaken en moeten worden vermeden. Verder zijn grotere dagelijkse doses 15 dan ongeveer 2000 mg/kg (tenzij anders is aangegeven heeft "mg/kg" hier betrekking op mg verbinding/kg lichaamsgewicht) zijn ter verkrijging van het gewenste effect niet nodig en kunnen toxische neveneffecten veroorzaken. Doses van minder dan ongeveer 0,01 mg/kg hebben geen invloed van betekenis op pathologische demineralisatie, zelfs niet bij intraveneuze 20 toediening. Onderstaande tabel B geeft voorkeursdoses aan voor verschillende aandoeningen, die men met de preparaten van de uitvinding kan behandelen.

T a b e l B

<u>Aandoening</u>	Orale dosis (mg/kg)
	<u>Tot 4 x daags</u>
Osteoporosie (post menopauze)*	0,25 - 25
Osteoporosie (seniel, et al.)	0,25 - 25
Ziekte van Paget	1 - 50

* Een grotere begindosis kan nodig zijn, bijvoorbeeld tot 500 mg/kg, 30 gevolgd door het opgegeven dosispeil.

Men kan de fosfonzuurverbindingen ook in oplossing in water parenteraal toedienen door subcutane, intradermale, intramusculaire, intraperitoneale of intraveneuze injectie. De enkelvoudige dosis, die de voorkeur verdient varieert bij deze toedieningswijzen als volgt:

Subcutaan	0,1 - 10 mg/kg
Intradermaal	0,1 - 10 mg/kg
Intramusculair	0,05- 5 mg/kg
Intraveneus	0,05- 5 mg/kg
Intraperitoneaal	0,05- 5 mg/kg

Bij orale toediening (die de voorkeur verdient) kan men de difosfonzuurverbindingen toedienen in de vorm van een elixer of verwerkt in een doseringseenheid, bijvoorbeeld in de vorm van capsules, tabletten of pillen, samen met de vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbindingen (in het bijzonder vitamine D₃) en eventueel een farmaceutische drager, waarbij elke doseringseenheid 5 mg tot 10 g difosfonzuurverbinding en ongeveer 100 tot ongeveer 50.000 eenheden rachitis tegengaande verbinding bevat. De voorkeursconcentratie van difosfonzuurverbinding in de doseringseenheden voor toediening aan de mens of kleine huisdieren bedraagt 10-1000 mg en liefst 50 tot 500 mg en de voorkeursconcentratie aan rachitis tegengaande verbinding 500 tot ongeveer 50.000 internationale eenheden.

Goede voorbeelden van preparaten van de uitvinding worden gegeven in het onderstaande.

Voorbeeld I

Men ^{ver-}vaardigt op de gebruikelijke wijze capsules uit de volgende bestanddelen:

<u>Bestanddeel</u>	<u>mg per capsule</u>
Dinatriumethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonaat	350,00
Vitamine D ₃	2000 I.E.
Zetmeel	55,60
Natriumlaurylsulfaat	2,90

Bovenstaande capsules verminderen bij twee maal daagse orale toediening de beenderontkalking aanzienlijk bij een patiënt van ongeveer 70 kg, die aan osteoporose lijdt. Men bereikt soortgelijke resultaten als men methaandifosfonzuur, methaandichloordifosfonzuur, methaanhydroxydifosfonzuur, ethaan-1-amino-1,1-difosfonzuur, fenylaminomethaandifosfonzuur, N,N-dimethylaminomethaandifosfonzuur, N-(2-hydroxyethyl)-aminomethaandifosfonzuur, N-acetylaminomethaandifosfonzuur, aminomethaandifosfonzuur, propaan-1,2,3-trifosfonzuur, hexaan-1,2,3,4,5,6-hexafosfon-

zuur of pent-4-een-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur, gebruikt in bovenbeschreven capsule in plaats van dinatriumethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonaat. Vergelijkbare resultaten verkrijgt men als men vitamine D₂ gebruikt in plaats van vitamine D₃.

5 Voorbeeld II

Men bereidt op de gebruikelijke wijze tabletten, die als volgt zijn samengesteld.

<u>Bestanddeel</u>	<u>mg per tablet</u>
methaandifosfonzuur	125,000
vitamine D ₂	750 I.E.
lactose	40,00
zetmeel	2,50
magnesiumstearaat	1,00

10 Bij vier maal daagse orale toediening vermindert bovenstaand preparaat aanzienlijk het beendererlies bij een ongeveer 50 kg wegende patiënt, die lijdt aan de ziekte van Paget.

Men bereikt soortgelijke resultaten met tabletten, welke zijn samengesteld als boven maar waarin het methaandifosfonzuur is vervangen door het dinatriumzout van ethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur, het trinatriumzout van methaandifosfonzuur, het dinatriumzout van methaanhydroxydifosfonzuur, aminomethaandifosfonzuur, het monocalciumzout van methaandichloordifosfonzuur, nafhylaminomethaandifosfonzuur, propaan-1,2,3-trifosfonzuur, het pentanatriumzout van butaan-1,2,3,4-tetrafosfonzuur, het monoindiumzout van octadec-9-een-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur, het monostannozout van hexadecaan-1,1-difosfonzuur of propaan-1,1-difosfonzuur.

25 Men kan de in dit voorbeeld gebruikte lactose vervangen door saccharose en het magnesiumstearaat door natriumcarboxymethylcellulose, zonder dat daarbij het tablet aan eigenschappen inboet.

30 Men bereidt nog meer tabletten volgens de uitvinding, die de in tabel C aangegeven samenstelling bezitten.

7308017

528

T a b e l C

Mg per tablet

Bestanddeel	Voorbeeld	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
5 cyclohexylmethoxymethaan-difosfonzuur	80,0							
tris-(fosfonomethyl)amine	100,0							
3,3,4,4,5,5-hexafluor-1,2-difosfonocyclopent-1-een				120,0				
cyclisch tetrafosfonzuur					50,0			
10 etheen-1,2-dicarboxy-1-fosfonzuur						85,0		40,0
ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur							30,0	15,0
15 Vitamine D ₃ (internationale eenheden)	750	1000	5000	500	2000	3000	3000	
lactose	97,0	31,0	31,0	73,0	97,0	30,0	97,0	
zetmeel	45,0	13,0	13,0	57,0	45,0		45,0	
stearinezuur					6,0			6,0
talk	35,5	6,5	6,5	9,0	35,0	5,0	9,0	
20 calciumstearaat		1,0	1,0				1,0	
ethylcellulose		16,0	16,0				15,0	

Elk der bovenstaande tabletten werd gebruik voor de behandeling van een 90 kg wegende patiënt lijdende aan idiopatische osteoporose. Het beenderverlies neemt aanzienlijk af en er treden geen nadelige symptomen op als men deze tabletten toedient in een aantal, dat voldoende is voor een dagelijkse dosis van polyfosfonzuurverbinding van ongeveer 450 mg.

Voorbeelden X-XXVI

Men vervaardigt tabletten als in voorbeeld VIII, maar gebruikt daarin dinatriumethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonaat in plaats van ethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur alsmede 3000 internationale eenheden van de voor elk voorbeeld in onderstaande tabel B apart aangegeven vitamine D-achtige rachitis tegengaande verbinding.

T a b e l D

	<u>Voorbeeld</u>	<u>Verbinding</u>
	X	Vitamine D ₂
	XI	Vitamine D ₃
5	XII	Dihydroxytachysterol ₂
	XIII	Dihydrotachysterol ₃
	XIV	25-hydroxydihydrotachysterol ₃
	XV	25-hydroxyergocalciferol
	XVI	25-hydroxycholecalciferol
10	XVII	1α,25-dihydroxycholecalciferol
	XVIII	5,6-trans-cholecalciferol
	XIX	5,6-trans-25-hydroxycholecalciferol
	XX	24-nor-25-hydroxycholecalciferol
	XXI	24-nor-5,6-trans-25-hydroxycholecalciferol
15	XXII	21,25-dihydroxycholecalciferol
	XXIII	25,26-dihydroxycholecalciferol
	XXIV	24,25-dihydroxycholecalciferol
	XXV	1α-hydroxycholecalciferol
20	XXVI	Vitamine D ₃ (1500 eenheden) en 1 -hydroxycholecalci-ferol (1500 eenheden)

Men dient bovenstaande tabletten toe aan een 70 kg wegende patiënt, lijdende aan de ziekte van Paget in een aantal, dat voldoende is voor het verschaffen van een dagelijkse dosis van ongeveer 500 mg polyfosfonzuurverbinding. Het beenderverlies neemt aanzienlijk af en er treden geen nadelige symptomen op.

Men bereikt soortgelijke resultaten als men bovenstaande tabletten toedient aan een 70 kg wegende osteoporose patiënt in een aantal, dat ter verschaffing van een dagelijkse dosis van ongeveer 250 mg polyfosfonzuurverbinding voldoende is.

C o n c l u s i e s

1. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch of veterinair preparaat met het kenmerk, dat men daarin (1) een doeltreffende, maar niet toxische hoeveelheid opneemt van een of meer fosfonzuren met de formule 1, waarin elke R waterstof of CH_2OH voorstelt en n een geheel getal van 3 tot 10 is, met de formule 2, waarin R_1 waterstof, alkyl met 1 tot ongeveer 20 koolstofatomen, alkenyl met 2 tot ongeveer 20 koolstofatomen, aryl, fenylethenyl, benzyl, halogeen, hydroxyl, amino, gesubstitueerde amino, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $\text{CH}(\text{PO}_3\text{H}_2)(\text{OH})$, of $-\text{CH}_2\text{C}(\text{PO}_3\text{H}_2)_2-\text{H}$ waarin n 1 tot 15 is, voorstelt, R_2 waterstof, lagere alkyl, amino, benzyl, halogeen, hydroxyl, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, of $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$; voorstelt, met de formule 3 waarin n een geheel getal van 3 tot 9 is, met de formule 4, waarin elke R_3 waterstof of lagere alkyl voorstelt, met de formule 5, waarin n een geheel getal van 2 tot 4 is, met de formule 6, met de formule 7, met de formule 8, waarin X en Y elk waterstof of hydroxyl voorstellen, met de formule 9 en/of met de formule 10 of een of meer farmaceutisch aanvaardbare zouten van een der bovengenoemde zuren en verder (2) ongeveer 100 I.E. tot ongeveer 50.000 I.E. van een of meer vitamine D achtige rachitis tegengaande verbindingen opneemt.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding ethaan-1-hydroxy-1,1-difosfonzuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding dichloormethaandifosfonzuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

4. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding tris(fosfonomethyl)-amine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

5. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding methaancyclohexylhydroxydifosfonzuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding 3,3,4,4,5,5-hexafluor-1,2-difosfocyclopent-1-een of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

7. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding cyclische tetrafosfonzuur of een farmaceutisch

73 0 8 0 1 7

3231

aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

8. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding etheen-1,2-dicarboxy-1-fosfonzuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

5 9. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als polyfosfonzuurverbinding ethaan-1,2-dicarboxy-1,2-difosfonzuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan gebruikt.

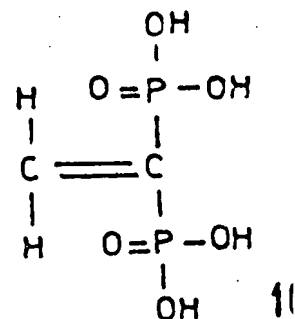
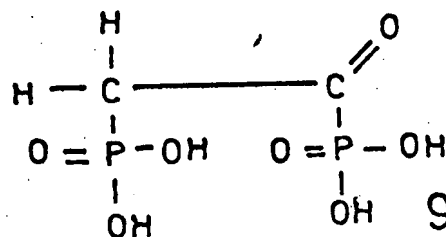
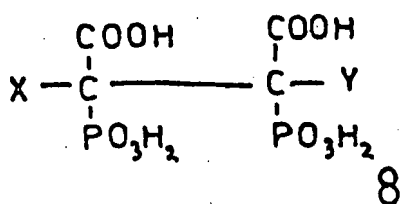
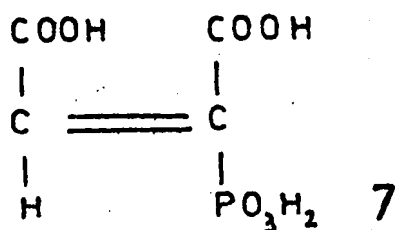
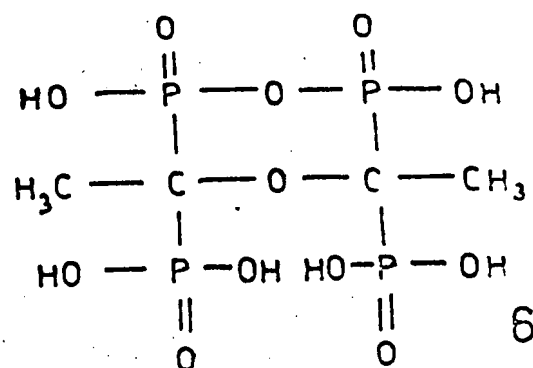
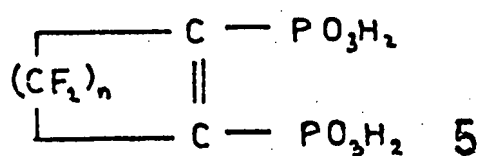
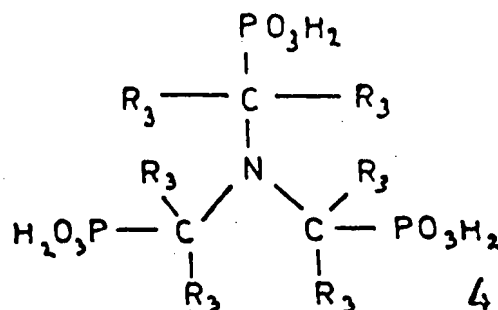
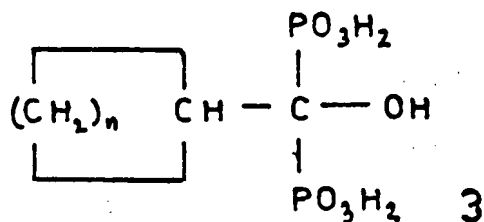
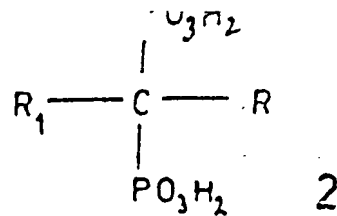
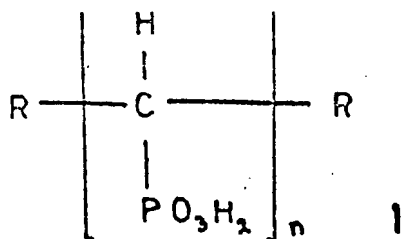
10 10. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als vitamine D-achtige, rachitis tegengaande verbinding Vitamine D₂, vitamine D₃, dihydroxytachysterol₂; dihydrotachysterol₃; 25-hydroxydihydro-
tachysterol₃, 25-hydroxyergocalciferol, 25-hydroxycholecalciferol, 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol, 5,6-trans-cholecalciferol, 5,6-trans-25-hydroxy-
cholecalciferol, 24-nor-25-hydroxycholecalciferol, 24-nor-5,6-trans-25-hydroxycholecalciferol, 21,25-dihydroxycholecalciferol, 25,26-dihydroxy-
15 cholecalciferol, 24,25-dihydroxycholecalciferol, 1 α -hydroxycholecalciferol, of een mengsel van twee of meer van deze verbindingen gebruikt.

11. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men als rachitis tegengaande verbinding vitamine D₃ gebruikt.

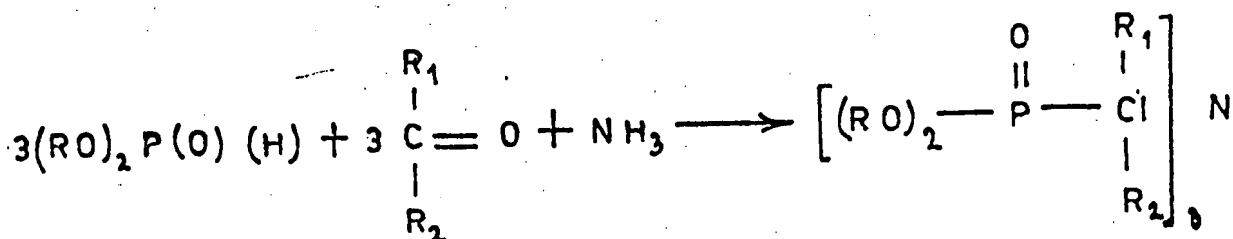
20 12. Werkwijze volgens conclusie 1-10, met het kenmerk, dat men als rachitis tegengaande verbinding 1 α -hydroxycholecalcigerol gebruikt.

13. Gedoseerd farmaceutisch preparaat, verkregen volgens de werkwijze van een der voorgaande conclusies.

25 14. Nieuwe werkwijze als beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.



-A-



The Procter & Gamble Company

7308017

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.